

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

9/00

9/00

45/00

45/00

C 0 8 G 77/18

C 0 8 G 77/18

77/38

77/38

請求項の数 3 (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平7-300768

(22) 出願日

平成7年10月24日(1995.10.24)

(65) 公開番号

特開平9-118636

(43) 公開日

平成9年5月6日(1997.5.6)

審査請求日

平成12年8月24日(2000.8.24)

(73) 特許権者 000000952

カネボウ株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72) 発明者

小川 朋康

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号

鐘紡株式会社 化粧品研究所内

(72) 発明者

黒田 章裕

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号

鐘紡株式会社 化粧品研究所内

審査官 瀬下 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収促進剤および皮膚外用剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリセリル変性シリコーンからなる経皮吸収促進剤。

【請求項2】 グリセリル変性シリコーンおよびエチルアルコールからなる経皮吸収促進剤。

【請求項3】 グリセリル変性シリコーンおよび生理活性成分を配合し、生理活性成分の経皮吸収を促進することを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、グリセリル変性シリコーンからなる経皮吸収促進剤および生理活性成分の経皮吸収性を向上させた皮膚外用剤に関する。

【0002】 さらに詳しくは、グリセリル変性シリコーンの優れた経皮吸収促進性を利用した経皮吸収促進剤、

2

および生理活性成分の実効効果の増強に優れた皮膚外用剤に関する。

【0003】

【従来の技術】 近年、生理活性物質の投与経路として経皮投与が注目されている。その理由は、静脈内投与や経口投与は、痛みを伴ったり、消化管障害を引き起こす、血中濃度を維持するには一日に何度も投与する必要がある、肝臓で生理活性成分の初回通過は代謝効果が減少する等の問題点があるのに対し、経皮投与ではこれらの問題点が回避できるためである。

10

【0004】 ところで、皮膚は外部化学物質の侵入に抗する優れたバリアーの性質を有することは、周知の事実であるが、皮膚の最外層である角質層にその性質が最も強いことから、いかにして生理活性物質を効果的に角質層を透過させるかが、多くの研究課題となっている。そ

B18

してその解決手段として、経皮吸収促進剤の採用が考えられ、多数の報告がなされている。しかし、従来の経皮吸収促進剤の多くは皮膚に適用されたとき、刺激を形成する潜在的性質をもつ。このような物質は皮膚バリアーを通過して経皮吸収されることにより刺激を発現すると考えられている (M.Suzuki: J.Soc.Cosmet.Chem., 29巻、265-282頁、1978年)。したがって、経皮吸収性と皮膚刺激とは関連があり、ドラッグデリバリーシステム関連の技術が広く実施されている昨今、生理活性成分を効果的に経皮吸収させる安全性の高い経皮吸収促進剤が必要とされている。

【0005】

【発明の解決しようとする課題】本発明は、皮膚刺激がなく安全性の高い経皮吸収促進剤を開発し、皮膚外用剤に応用することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、皮膚刺激がなく安全性の高い経皮吸収促進剤を開発すべく、鋭意研究した結果、グリセリル変性シリコーンが安全性、経皮吸収促進性共に優れることを見いだした。すなわち、本発明は、グリセリル変性シリコーンからなる経皮吸収促進剤、ならびにグリセリル変性シリコーンおよび生理活性成分を配合し、生理活性成分の経皮吸収性を促進することを特徴とする皮膚外用剤に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態を詳説する。

【0008】本発明に係わる、グリセリル変性シリコーンは公知の化合物で、特開平4-108795号公報、特開平6-135817号公報、特開平7-25728号公報、特開平7-61907号公報、特開平7-89825号公報に記載されている化合物である。本化合物は、特開平4-108795号公報の製造法により得られるものを使用できる。なお、これらの公報には経皮吸収性に関する記載は無い。

【0009】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤におけるグリセリル変性シリコーンの配合量は、経皮吸収促進剤または皮膚外用剤100重量部に対して0.1~30重量部が好ましく、さらに好ましくは0.5~10重量部である。この範囲であれば、経皮吸収促進性と皮膚外用剤に配合した場合の感触の両立がとり易い。

【0010】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤では、エチルアルコールを経皮吸収促進のための補助剤として使用することが好ましい。エチルアルコールの配合量は、経皮吸収促進剤または皮膚外用剤100重量部に対して、1~60重量部が好ましく、さらに好ましくは3~30重量部である。この範囲であれば、補助剤としての効果が有効に発揮できる。

【0011】本発明の経皮吸収促進剤は、グリセリル変性シリコーン以外に薬効性物質を皮内に透過・吸収させ

る目的で使用される医薬品、医薬部外品、化粧品分野に適用できる。

【0012】本発明で言う生理活性成分とは、例えば「ハンドブッカー化粧品・製剤原料-改訂版」(日光ケミカルズ発行、昭和52年刊)などの成書に示されているものが挙げられる。具体的には、例えば以下に示すものが挙げられる。

【0013】アミノ酸、殺菌剤、抗生物質(ペニシリン類、セファロsporin類、ペプチド抗生物質類、水溶性塩基性抗生物質類、テトラサイクリン類、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール類など)、発毛剤(ミノキシジル、トウガラシチンキなど)、脱毛剤、保湿剤(ヒアルロン酸、トレハロース、コンドロイチン硫酸ナトリウムなど)、細胞間脂質(セラミドなど)、カンフル、植物抽出物、創傷治療剤(アロエ、ヒノキチオール、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、尿素)、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤、局所麻酔剤、血管拡張剤、ステロイド剤、非ステロイド剤、チロシナーゼ活性阻害剤などが挙げられる。

【0014】本発明の皮膚外用剤における生理活性成分の配合量は、治療に有効な生理活性濃度であれば問題なく、特に制限はない。

【0015】本発明で言う経皮吸収性の有無を評価する方法としては、例えば、以下に示す方法が挙げられる。

(1) ヒトの皮膚に試料を塗布し、一定時間後にテープストリッピング法により角質層を剥離し、付着した生理活性物質を溶媒抽出し、その透過量を高速液体クロマトグラフィー等の装置を用いて評価する方法。

(2) 放射性同位元素で標識した試料を動物の皮膚に塗布し、一定時間後の体内への吸収性をその放射線量から、液体シンチレーションカウンター、オートラジオグラフィー等により測定する方法。

(3) フランツ型に代表される拡散セルにヒトまたは動物の摘出皮膚をセットし、一定時間後に皮膚膜を透過した生理活性物質の透過係数を測定する方法。

【0016】これらの方法を用い、グリセリル変性シリコーンの配合の有無により、配合時の方が未配合時よりも経皮吸収量が増加する例があった場合に、本発明で言う「経皮吸収性を促進する」ものとして定義する。

【0017】本発明で言う皮膚外用剤とは、例えば、パップ剤、狭心症薬、避妊薬、鎮痛剤、消炎剤、抗炎症薬、育毛剤、美白皮膚外用剤、老化防止型皮膚外用剤、しわとり皮膚外用剤、脱毛剤、敏感肌対応皮膚外用剤が挙げられる。製品形態としては、例えば、乳液、クリーム、ローション、エッセンス、ムース、スプレー、ジェル、粉末、油性皮膚外用剤等が挙げられる。

【0018】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤には、医薬品、医薬部外品、皮膚外用剤にて使用されてきた各種の成分、例えば、粉体、樹脂、油剤、粘剤、シリコーン油、紫外線吸収剤、界面活性剤、香料、防腐

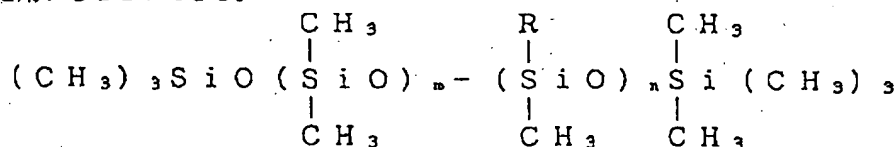
剤、殺菌剤、保湿剤、溶剤等を同時に配合することができる。

【0019】油剤の例としては、例えば、セチルアルコール、イソステアリアルアルコール、ラウリアルアルコール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、イソステアリン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸等の脂肪酸、ミリスチン酸ミリスチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、モノステアリン酸グリセリン、フタル酸ジエチル、モノステアリン酸エチレングリコール、オキシステアリン酸オクチル等のエステル類、流動パラフィン、ワセリン、スクワラン等の炭化水素、ラノリン、還元ラノリン、カルナバロウ等のロウ、ミンク油、カカオ脂、ヤシ油、バーム核油、ツバキ油、ゴマ油、ヒマシ油、オリーブ油等の油脂、エチレン・ α -オレフィン・コオリゴマー、流動イソパラフィン、パラフィン等が挙げられる。

【0020】また、別の形態の油剤の例としては、例えば、ジメチルポリシロキサン、メチルハイドロジェンポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、パーフルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、フッ素変性オルガノポリシロキサン、アモジメチコーン、アミノ変性オルガノポリシロキサン、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等のシリコーン化合物、パーフルオロポリエーテル、フッ化ビニル、フルオロカーボン、フルオロアルコール等のフッ素化合物が挙げられる。

【0021】界面活性剤としては、例えば、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、両性界面活性剤を用いることができる。

*



【0027】(但し、 $\text{R}=\text{CH}_2, \text{CH}_2, \text{CH}_2, \text{OCH}_2, \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2, \text{OH}$)

【0028】実験例1~7(経皮吸収促進剤等)

表1の処方にて経皮吸収促進剤等を作製した。なお、ポリエーテル変性シリコーンとしては、信越化学工業製K

*【0022】

【実施例】以下、実験例、実施例および比較例によって本発明を詳細に説明する。なお、本発明の実験例、実施例および比較例で用いた評価方法は以下の通りである。

【0023】経皮吸収性評価(経皮吸収促進剤等)

予め毛刈した家兎の背部皮膚に、試料0.1gを 3×3 cm面に1日1回、4日間同一部位に塗布した。最終塗布後24時間目に配合されたラウリル硫酸ナトリウムによって発現する紅斑の強さを肉眼観察した。生理活性物質を配合した試料の紅斑の強度が、ベースおよび生理活性物質単独よりも強い場合、経皮吸収促進効果が「有り」と判定した。

【0024】経皮吸収性評価(皮膚外用剤)

試料0.05gをヒト外腕部の 1×4 cm面に塗布し、0.5、1、2時間後に、皮膚上の試料をエタノールを用いて拭き取った後、セロファンテープ(巾1cm)で24回ストリッピングして角質層を剥離し、エタノール50mlで3回加温・振とうして試料を抽出し、約5mlまで濃縮した。この濃縮液について生理活性成分の濃度を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。経皮吸収の判定は、経時での生理活性成分量が増加しているかどうかで行った。

【0025】製造例1

特開平4-108795号公報に示された合成方法に準じて化1の化合物を合成した。得られた化合物は、撥水性であり親水性に乏しかった。また、この化合物の物性値は以下の通りであった。

比重(25℃) : 0.991

屈折率(25℃) : 1.4100

30 粘度(25℃) : 712cs

【0026】

【化1】

F-6017を用いた。以下、表中の数値(配合量)は重量%を示す。

【0029】

【表1】

40

	実 験 例						
	1	2	3	4	5	6	7
グリセリル変性 シリコーン（製造例1）	1	3	5	5	0	0	0
エチルアルコール	94	92	90	95	95	95	90
ラウリル硫酸ナトリウム	5	5	5	0	5	0	5
ポリエーテル 変性シリコーン	0	0	0	0	0	5	5

【0030】実験例1～7の経皮吸収促進剤等について、前記経皮吸収性評価を実施した。その結果を、表2に示す。

【0031】

【表2】

	経皮吸収性評価結果	
	紅斑の状態	経皮吸収効果
実験例1	強い	有り
実験例2	強い	有り
実験例3	強い	有り
実験例4	無し	（コントロール）
実験例5	微弱	（コントロール） 無し
実験例6	無し	（コントロール）
実験例7	無し	無し

【0032】表2では、皮膚刺激性のある界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム）を指標とした経皮吸収促進性の簡易測定法を用い、各試料の評価を行った。実験例*

* 1～3はいずれも強い紅斑を示したのに対して、コントロールである実験例4（グリセリル変性シリコーン+エチルアルコール）、実験例5（ラウリル硫酸ナトリウム+エチルアルコール）、実験例6（ポリエーテル変性シリコーン+エチルアルコール）はいずれも紅斑を示さないか、微弱なものであった。このことから、実験例1～3と実験例4、5との実験から明らかにラウリル硫酸ナトリウムが皮膚刺激を増強していることが判る。また、実験例7では、親水基としてポリオキシエチレン鎖を有するポリエーテル変性シリコーンを配合した場合について、グリセリル変性シリコーンと同様の試験を行ったが紅斑の惹起は認められなかった。

【0033】したがって、上記の結果より、グリセリル変性シリコーンが経皮吸収を促進していることが判った。また、グリセリル変性シリコーン単体5重量%濃度（実験例4）では、皮膚一次刺激性が無いことも確認された。

【0034】実施例1（皮膚外用剤）

表3の処方にて、エマルションを得た。なお、生理活性成分としては、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン（DADA）を使用した。

【0035】

【表3】

配合成分	配合量
グリセリル変性シリコーン（製造例1）	2.0
環状シリコーン（4、5量体）	20.0
ジメチルポリシロキサン（20cs）	10.0
エチルアルコール	20.0
DADA	0.2
精製水	47.8

【0036】親水性、親油性の各成分をそれぞれ80℃に加熱し、乳化した。30℃まで冷却し、容器に充填して製品とした。

【0037】比較例1（皮膚外用剤）

実施例1のグリセリル変性シリコーンの代わりに、ポリエーテル変性シリコーン（信越化学工業製KF-601

7)を用いた他は、実施例1と全て同様にしてエマルジョンを作製した。

【0038】比較例2（皮膚外用剤）

実施例1のグリセリル変性シリコーンの代わりに、精製水を用いた他は実施例1と全て同様にして混合溶液を作製した。

【0039】実施例1、比較例1～2の皮膚外用剤について、前記経皮吸収性評価を実施した。その結果を、表4に示す。

【0040】

【表4】

	経皮吸収性評価結果	
	経皮吸収量の増加	経皮吸収効果
実施例1	有り	有り
比較例1	微量	無し
比較例2	微量	無し

20

*

*【0041】表4では、皮膚外用剤の例として、グリセリル変性シリコーンを配合したエマルジョンについて検討した。実施例1では、経皮吸収促進性が認められたのに対して、グリセリル変性シリコーンの代わりにポリエーテル変性シリコーンを用いた比較例1、およびグリセリル変性シリコーンを配合していない比較例2では、経皮吸収促進性は認められなかった。

【0042】したがって、皮膚外用剤のような製剤においてもグリセリル変性シリコーンが生理活性成分の経皮吸収促進性を発揮していることが確認された。なお、本実験では経皮吸収性に着目して試験を実施しているが、生理活性成分のそれ自体の効果については既知の臨床試験結果等のデータから、経皮吸収されることで生理活性成分の効果が高まることが数多く確認されている。

【0043】

【発明の効果】以上のことから、本発明は、グリセリル変性シリコーンの優れた経皮吸収促進性を利用した経皮吸収促進剤、および生理活性成分の実効効果の増強に優れた皮膚外用剤を提供することは明かである。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 47/34

A61K 9/00

A61K 45/00

A61K 7/00

C08G 77/18

C08G 77/38

BIOSIS (STN)

CAPLUS (STN)

MEDLINE (STN)

EMBASE (STN)

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011328652

WPI Acc No: 1997-306556/199728

XRAM Acc No: C97-098665

**Percutaneous absorption accelerator and skin external medicine -
comprises glyceryl denatured silicone and bioactive substance**

Patent Assignee: KANEBO LTD (KANE)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9118636	A	19970506	JP 95300768	A	19951024	199728 B
JP 3417744	B2	20030616	JP 95300768	A	19951024	200340

Priority Applications (No Type Date): JP 95300768 A 19951024

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 9118636	A	5	A61K-047/34	
JP 3417744	B2	5	A61K-047/34	Previous Publ. patent JP 9118636

Abstract (Basic): JP 9118636 A

Percutaneous absorption accelerator comprises glyceryl denatured silicone. Also claimed is the skin external medicine which promotes percutaneous absorption of bioactive substance comprising glyceryl denatured silicon and bioactive substance.

The amount of glyceryl denatured silicone to the accelerator or skin external medicine (100 pts.wt.) ranges from 0.1 to 30 pts.wt., pref. from 0.5 to 10 pts.wt. Ethyl alcohol (1-60 pts.wt., pref. 3-30 pts.wt.) is preferably added as adjuvant. Examples of bioactive substance are amino acids, bactericide, antibiotic, hair growth agent, moisturising agent, depilatory, camphor, plants extracts, wounds treating agent. Examples of skin external medicine take a form of cataplasm, angina pectoris agent, contraceptive, analgesic, anti-inflammatory agents hair growth agent.

ADVANTAGE - Percutaneous absorption accelerator does not irritate skin and is safe.

In an example, glyceryl denatured silicone (2.0), cyclic silicone (20.0), dimethylpolysiloxane (20 cs) (10.0), ethyl alcohol (20.0), dichloroacetic acid diisopropylamine (DADA) (0.2) and purified water (47.8) were heated at 80 deg. C and emulsified. The whole was cooled to 30 deg. C and filled in a container.

Dwg.0/0

Title Terms: PERCUTANEOUS; ABSORB; ACCELERATE; SKIN; EXTERNAL; MEDICINE;
COMPRISE; GLYCERYL; DENATURE; SILICONE; BIOACTIVE; SUBSTANCE

Derwent Class: A26; A96; B07; D21

International Patent Class (Main): A61K-047/34

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-045/00;

C08G-077/18; C0